Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. H. Staub

Strophanthinwirkung und cholinergischer Mechanismus am Herz

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Jenny Kull
aus Niederlenz (Kt. Aargau)

Basel 1939

Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. H. Staub

Strophanthinwirkung und cholinergischer Mechanismus am Herz

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Jenny Kull
aus Niederlenz (Kt. Aargau)

Basel 1939

Genehmigt
von der medizinischen Fakultät der Universität Basel
auf Antrag von Herrn Professor Dr. H. Staub

Tag der Promotion: 19. Mai 1938

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus
„Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie"
Band 192, Heft 4/5

Verlag von F. C. W. Vogel in Berlin

Zu den Grundwirkungen der Herzglykoside gehört die Erregung des parasympathischen Systems. Der Hauptangriffspunkt an diesem System ist zweifellos peripher in den Herzmuskel zu verlegen. (Vgl. Zusammenfassung von Straub (1), Weese (2), Lendle (3). Es liegen aber auch Befunde vor, die für eine zentrale Erregung des Vagus sprechen [Cushny (4), Korth, Marx und Weinberg (5)]. Ein dritter Angriffspunkt der Digitalisglykoside, ebenfalls peripher, findet sich offenbar in den pressorezeptorischen Zonen von Arcus Aortae und Sinus caroticus, wo eine Sensibilisierung der druckperzipierenden vagalen Nervenendigungen gefunden wurde [Heymans und Heymans (6), Hering (7), Heymans, Bouckaert und Régniers (8), Staub (9)]. Bestritten wird ein solcher direkter Angriffspunkt an den Pressorezeptoren von Abdon und Nielsen (10).

Vom Standpunkt der Überträgermechanismen von Nervenerregungen auf das Erfolgsorgan, wird von einigen Autoren die parasympathische Erregung im Herzmuskel durch Herzglykoside als eine Sensibilisierung für Azetylcholin angesehen [Gremels (11), Abdon, Hammarskjöld und Nielsen (12)].

Soweit unsere Literaturkenntnis reicht, liegen bis jetzt keine vergleichenden Untersuchungen über den Gehalt des Herzmuskels an Azetylcholin mit und ohne Einwirkung von Herzglykosiden vor. Wir haben uns deshalb die Frage gestellt, ob die parasympathische Erregung des Herzmechanismus durch Herzglykoside nicht nur mit einer Empfindlichkeitssteigerung gegenüber „normalen" Mengen Azetylcholin, sondern mit einer direkten Mehrabgabe oder — Produktion des Vagusstoffes einhergeht. Die Fragestellung wurde durch quantitative Azetylcholinbestimmung im Herzmuskel an isolierten Froschherzen und an Herzen von Katzen, die durch intravenöse Zufuhr von Herzglykosiden vergiftet worden waren, zu lösen versucht.

A. Methodik.

1. Versuche am Froschherz.

Es wird das isolierte Froschherz nach der Methode von Straub verwendet, wobei darauf geachtet wird, daß die Nährflüssigkeit immer 1 ccm beträgt.

Die Cholinesterase im Herzmuskel wird durch Vorbehandlung mit Eserin gehemmt. 1 ccm einer Ringerlösung, die Eserin. sulf. in einer Konzentration von 1 : 100000 enthält, wird 10 Minuten im Herzen gelassen und dann ersetzt durch 1 ccm der gleichen Eserinlösung, die pro ccm 0,05 mg Strophanthin Boehringer enthält. Nach erfolgtem Stillstand wird das Herz mit Filtrierpapier getrocknet, die Unterbindungsfäden werden entfernt, und das Herzgewicht mit der Torsionswaage bestimmt. Bei den Kontrollversuchen werden die Herzen in gleicher Weise 10 Minuten mit Eserin vorbehandelt, getrocknet und gewogen. Dann werden die Herzen in je ein kleines Gefäß mit 2 ccm 10%iger Trichloressigsäure gebracht und unter dem Flüssigkeitsspiegel mit einer Schere zerkleinert.

2. Versuche an Katzen.

Zu diesen Versuchen wurden Herzen von Katzen verwendet, welche vorher zur Eichung von Digitalis- und Digitaloid-Glucosiden gedient hatten. Es wurden Strophena, Standard-Ouabain, Cardin, Convallatoxin und Strophanthin untersucht. Als Narkoticum wurde Urethan verwendet, 1,2 g pro kg subcutan. Eine Vorbehandlung mit Eserin war der Eichungsversuche wegen nicht möglich. Unmittelbar nach auskultatorisch festgestelltem Herzstillstand wurde der Thorax eröffnet, das Herz herausgenommen, mit eserinhaltiger Ringerlösung (1 : 100000) gewaschen, um das Blut zu entfernen und mit Filtrierpapier getrocknet. In den Versuchen mit getrennter Bestimmung von Vorhof und Kammer wurde der Vorhof abgetrennt, in ein vorgewogenes Gefäß mit 5 ccm 10%iger Trichloressigsäure gebracht, wieder gewogen und zerkleinert. Die Kammer wurde zunächst gewogen und in Trichloressigsäure, 2 ccm pro g Gewebe, zerschnitten.

Bei den Kontrollversuchen wurden die Tiere in gleicher Weise narkotisiert, der Thorax eröffnet und das Herz herausgeschnitten.

3. Extraktionsmethode.

Die Herzen wurden nach der von Brown und Feldberg (13) für Ganglien beschriebenen Methode extrahiert. Man läßt das fein zerkleinerte Gewebe 1 Stunde lang unter gelegentlichem Umschütteln in der Trichloressigsäure stehen. Dann wird filtriert, der Filterrückstand mit Trichloressigsäure nachgewaschen. Bei den Froschherzen und bei den Vorhöfen der Katzenherzen wird der ganze trichloressigsaure Extrakt weiter verwendet, während bei den ganzen Katzenherzen und bei den Kammern der Extrakt mit Trichloressigsäure auf 20—25 ccm gebracht und davon 10 ccm Portionen weiter verarbeitet wurden. Die Trichloressigsäure wird durch Ausschütteln mit Äther entfernt. Mit n HCl wird die Reaktion auf p_H 4 gebracht. Zur p_H-Bestimmung wird der Universalindikator verwendet. Dann wird im Vakuum bei einer Temperatur unter 40° zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit absolutem Alkohol aufgenommen, filtriert, mit HCl wieder auf p_H 4 gebracht und nochmals eingedampft. Es muß darauf geachtet werden, daß der Rückstand vollkommen trocken ist, da Spuren von Alkohol den Muskel schädigen. Zur Bestimmung des Azetylcholingehalts wird der Rückstand in wenig Eserin-Ringer gelöst, mit n NaOH neutralisiert und entsprechend dem Badevolumen des Blutegels weiter verdünnt.

4. Azetylcholinbestimmung.

Zur quantitativen Bestimmung des Azetylcholins wird der sensibilisierte Blutegelrückenmuskel nach Führer (14) und Minz (15) verwendet. Er reagiert, wie von Minz (15) nachgewiesen wurde, spezifisch auf Azetylcholin.

Präparation. Der Blutegel wird auf ein Stück Filtrierpapier gebracht. Der vordere Saugnapf wird mit den ersten 3—4 Segmenten abgeschnitten. Dann wird der Egel halbiert. Nur die vordere Hälfte wird verwendet, da sie nach den Untersuchungen von Feldberg und Krayer (16) 2—4mal empfindlicher ist als die hintere. Durch die eine Öffnung wird eine kleine Schere eingeführt und beiderseits der gelben Seitenkante entlang aufgeschnitten. Die Ventralseite wird entfernt, die noch am Dorsalteil anhaftenden, weißlichen Reste der Eingeweide wegpräpariert. An beiden Enden werden Aufhängefäden angebracht. Dann wird der Muskel in Ringerlösung aufgehängt und mehrmals ausgewaschen. Es wird die von Ammon (17) für den Blutegel angegebene Ringerlösung verwendet. Sie enthält: 0,65% NaCl, 0,042% KCl, 0,024% $CaCl_2$, 0,05% $NaHCO_3$ und 0,5 mg% $MgCl_2$. Abb. 1 zeigt

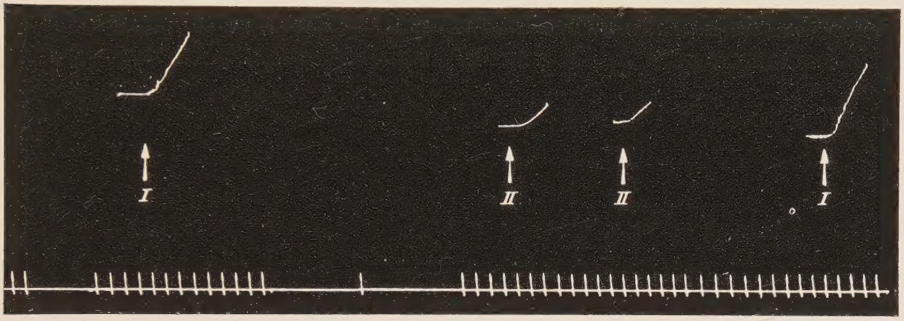

Abb. 1. Einfluß verschiedener Ringerlösung auf die Azetylcholinkontraktion am sensibilisierten Blutegelmuskel. Bei I Ringerlösung nach Ammon, bei II 1,35fach verdünnte Lockesche Lösung. Es wird immer 0,3 γ Azetylcholin zugegeben. Badevolumen = 30 ccm. Zeitmarkierung = 1 Min.

den Vergleich dieser Ringerlösung mit einer 1,35fach verdünnten Lockeschen Lösung. Bei Verwendung der Ammonschen Ringerlösung wird eine größere Hubhöhe erreicht.

Das Badevolumen beträgt 25—30 ccm; die Temperatur ist Zimmertemperatur, sie darf nicht unter 18° sinken, da der Muskel in der Kälte schlecht erschlafft [Gaddum und Dale (18)]. Durch das Bad wird Sauerstoff durchgeperlt. Die Belastung beträgt je nach der Größe des Muskels 2—3 g. Die Hebelvergrößerung der Kontraktionen ist etwa 5fach.

Der Muskel wird so lange in Ringerlösung gehalten, bis er vollständig erschlafft. Es dauert im allgemeinen 3 Stunden (private Mitteilung von Feldberg). Läßt man den Muskel nur 15—30 Minuten, wie Minz (15) und Handovsky und Farber (19), oder $^1/_2$—1 Stunde, wie es Vartiainen (20) angibt, so erhält man keine konstanten Werte. Erst wenn der Muskel erschlafft ist, wird er mit Eserin. sulf. sensibilisiert. In den Monaten Mai bis November genügte eine Eserinkonzentration von $1:2 \cdot 10^5$, von November bis Februar mußte eine Konzentration von $1:10^5$ verwendet werden. Feldberg und Krayer (16) fanden ähnliche Unterschiede: sie sensibilisierten im Dezember und Januar mit $1:2 \cdot 10^5$, während den übrigen Monaten mit $1:5 \cdot 10^5$ und $1:2 \cdot 10^6$. Die Sensibilisierung mit Eserin dauert 15—20 Minuten.

Bei jedem Blutegelpräparat wird zunächst die Reaktion auf eine bekannte Menge Azetylcholin bestimmt. Diese Kontrolle mit bekannten Azetylcholinmengen wird während des Versuches hier und da wiederholt, um Ermüdung des Blutegelmuskels rechtzeitig festzustellen.

Zum Auswaschen des Blutegelmuskels muß eserinfreie Ringerlösung verwendet werden; bei mittleren Konzentrationen Azetylcholin dauert die Zeit bis zur Er-

schlaffung 15—20 Minuten. Durch Dehnung des Muskels kann, wie Minz (15) angibt, die Erschlaffung beschleunigt werden. Ist der Muskel vollständig erschlafft, so wird er wieder für 5 Minuten mit eserinhaltiger Ringerlösung sensibilisiert. Die Azetylcholinverdünnungen werden mit eserinhaltiger Ringerlösung hergestellt. Es wird Azetylcholin in Ampullen der Firma Hoffmann-La Roche verwendet.

B. Versuchsergebnisse.

1. Versuche am isolierten Froschherzen.

Nach Strophanthinvorbehandlung ließ sich bei allen Versuchen am Froschherz eine Vermehrung des Azetylcholingehaltes im Herzmuskel feststellen. Die Resultate sind in Tabelle 1 bis 3 zusammengestellt. Da aus den Versuchen eindeutig hervorgeht, daß

Tabelle 1a. Strophanthinversuche (0,05 mg) an Esculenten im Juni und Juli.

Herzgewicht mg	A. Ch. γ/Herz	A. Ch. γ/g Herz	Zeit bis Herzstillstand
260,5	1,5	5,75	5′
290,5	1,5	5,16	8′ 20″
321,5	1,2	3,73	5′
276,5	1,35	4,88	8′
249	1,05	4,21	7′
254	1,05	4,13	5′ 20″
205	0,9	4,39	—
163	0,9	5,52	4′ 50″
152	0,5	3,29	6′ 40″
129	0,5	3,88	5′ 50″
Mittelwert:	**1,14 ± 0,127**	**4,49**	**7′**

Tabelle 1b. Kontrollversuche an Esculenten im Juni und Juli.

Herzgewicht mg	A. Ch. γ/Herz	A. Ch. γ/g Herz
289	0,15	0,52
266,5	0,15	0,56
230,5	0,24	1,03
102	0,15	1,47
95	0,12	1,26
108	0,25	2,31
Mittelwert:	**0,18 ± 0,022**	**1,19**

Signifikante Differenz: 8,74.

der Azetylcholingehalt weitgehend unabhängig von der Herzgröße ist, wurden zur Berechnung der Zunahme nach Strophanthinbehandlung, sowie zur Bestimmung der mittleren Abweichung und der signifikanten Differenz [s. Burn (21), Biologische Auswertungsmethoden, S. 20—23] die Werte γ pro Gesamtherz verwendet. Bei den Versuchen, die mit Esculenten im Sommer (Tabelle 1) ausgeführt wurden, findet sich bei den Kontrollherzen ein Azetylcholingehalt von $0{,}18 \pm 0{,}022\,\gamma$ pro Gesamtherz ($1{,}19\,\gamma$ pro g Herz), bei den Strophanthinherzen $1{,}14 \pm 0{,}127\,\gamma$ pro Herz ($4{,}49\,\gamma$ pro g Herz); ein Vergleich der beiden Mittelwerte ergibt eine Azetylcholinzunahme um das 6,3fache. Werden die Untersuchungen bei der gleichen Froschart im

Tabelle 2a. Strophanthinversuche (0,05 mg) an Esculenten im Winter.

Herzgewicht mg	A. Ch. γ/Herz	A. Ch. γ/g Herz	Zeit bis Herzstillstand
281,5	0,5	1,77	2′ 25″
221,5	0,48	2,17	3′ 50″
319	0,6	1,9	5′ 10″
146	0,5	3,40	4′ 40″
138	0,7	5,07	3′
215	0,5	2,32	3′ 15″
197	0,6	3,04	2′ 05″
178	0,5	2,81	7′
Mittelwert:	**0,55 ± 0,028**	**2,81**	**3′ 51″**

Winter ausgeführt (Tabelle 2), so beträgt die Zunahme bei einem Azetylcholingehalt der Kontrollherzen von 0,23 ± 0,012 γ pro Herz (1,28 γ pro g Herz) und der Strophanthinherzen von 0,55 ± 0,025 γ pro Herz (2,81 γ pro g Herz) das 2,4fache. Die im Sommer untersuchten Temporarien zeigen mit 0,057 ± 0,002 γ pro Herz (0,31 γ pro g Herz) bei den Kontrollversuchen und 0,16 ± 0,050 γ pro Herz (0,74 γ pro g Herz) bei den Strophanthinversuchen einen wesentlich geringeren Azetylcholingehalt (Tabelle 3); hier ergibt sich eine Zunahme um das 2,8fache. [Nach den Untersuchungen von Vartiainen (20) beträgt der Azetylcholingehalt von Froschherzen 3,1—8,7 γ pro g, nach denjenigen von Plattner und Tsudzimura (22) 0,4 bis 0,6 γ pro g.]

Tabelle 2b. Kontrollversuche an Esculenten im Winter.

Herzgewicht mg	A. Ch. γ/Herz	A. Ch. γ/g Herz
159	0,25	1,57
159	0,20	1,26
207	0.30	1,40
294	0,20	0,60
146	0,25	1,71
286	0,25	0,87
126	0,20	1,58
189	0,22	1,21
Mittelwert:	**0,23 ± 0,012**	**1,28**

Signifikante Differenz: 10,24

Tabelle 3a. Strophanthinversuche (0,05 mg) an Temporarien im Juni.

Herzgewicht mg	A. Ch. γ/Herz	A. Ch. γ/g Herz	Zeit bis Herzstillstand
250	0,09	0,36	4′ 50″
236	0,09	0,38	6′
212	0,30	1,41	4′
184	0,15	0,82	—
Mittelwert:	**0,16 ± 0,050**	**0,74**	**4′ 57″**

Tabelle 3b. Kontrollversuche an Temporarien im Juni.

Herzgewicht	A. Ch. γ/Herz	A. Ch. γ/g Herz
173	0,06	0,35
209	0,06	0,29
163	0,06	0,37
188	0,045	0,24
243	0,06	0,25
164	0,06	0,36
Mittelwert:	**0,057 ± 0,002**	**0,31**

Signifikante Differenz: 2,00.

2. Versuche an Katzen.

Zu diesen Versuchen wurden Herzen von Katzen verwendet, welche vorher zur Eichung von Digitalis- und Digitaloid-Glukosiden gedient hatten. Eine Vermehrung des Azetylcholingehaltes des Herzmuskels gegenüber unbehandelten Kontrollen ließ sich an den Katzenherzen nicht feststellen. In Tabelle 4 sind die Mittelwerte der einzelnen Gruppen zu-

Tabelle 4. Acetylcholingehalt von Katzenherzen.

Glykosid	Zahl der Versuchstiere	A. Ch. γ/Kammer	γ/g Kammer	γ/Vorhof	γ/g Vorhof	γ/Herz	γ/g Herz
Strophena	5					2,03	0,25
Standard-Ouabain .	3					3,00	0,33
Cardin.....	20	1,85	0,21	0,76	0,48	2,52	0,28
Convallatoxin	9	1,42	0,25	0,54	0,42	2,06	0,28
Strophanthin.....	10	1,53	0,23	0,69	0,58	2,23	0,28
Mittelwerte:	47	1,60	0,23	0,66	0,50	2,35	0,28
Kontrollkatzen	8	1,81	0,22	0,76	0,46	2,64	0,27

sammengestellt. Daß digitalisierte und unbehandelte Herzen gleichen Azetylcholingehalt aufweisen, ist aller Wahrscheinlichkeit nach auf die Esterasewirkung in der Zeit von Herzstillstand bis zur Verarbeitung des Herzens zurückzuführen. Der bestimmte Azetylcholingehalt entspricht offenbar dem für den normalen Tonus der Herzmuskulatur notwendigen Gehalt. In Übereinstimmung mit den Versuchen von Engelhart (23) an Kaninchen und Chang und Gaddum (24) an Hunden, enthält auch bei Katzen die Herzkammer nur etwa halb soviel Azetylcholin pro Gewichtseinheit, wie der Vorhof. Auch in den nervenreichen Vorhöfen zeigt sich keine Vermehrung von Acetylcholin nach Vorbehandlung mit einem Herzglykosid.

3. Kontrollversuche am Blutegel.

Strophanthin allein erzeugt am Blutegelrückenmuskel keine Kontraktion. Auch gleichzeitig mit Azetylcholin gegeben bewirkt Strophanthin keine Änderung der Hubhöhe (Abb. 2).

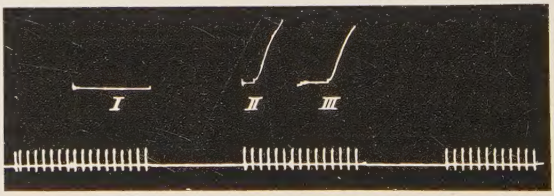

Abb. 2. Kontrollversuch mit Strophanthin am Blutegel-Rückenmuskel. Bei I Zugabe von 0,05 mg Strophanthin zum sensibilisierten Muskel. Bei II Zugabe 0,5 γ Azetylcholin und bei III 0,5 γ Azetylcholin gleichzeitig mit 0,05 mg Strophanthin. Badevolumen 30 ccm. Zeitmarkierung: 1 Min.

4. Versuche über Beeinflussung der Cholinesterasewirkung durch Herzglykoside.

a) Biologische Methoden in vitro und vivo.

Um zu unterscheiden, ob die Azetylcholinvermehrung nach Strophanthin durch Verlangsamung der Zerstörung infolge Hemmung der Cholin-

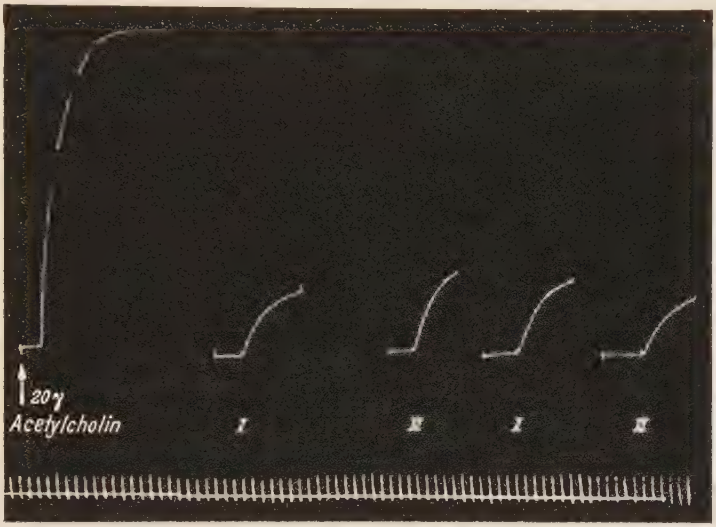

Abb. 3. Versuch über Beeinflussung der Cholinesterase durch Strophanthin. Froschrektus, sensibilisiert mit Eserin. I Ansätze mit Strophanthin. II Ansätze mit Ringerlösung = Kontrollen. Zeitmarkierung: 1 Min.

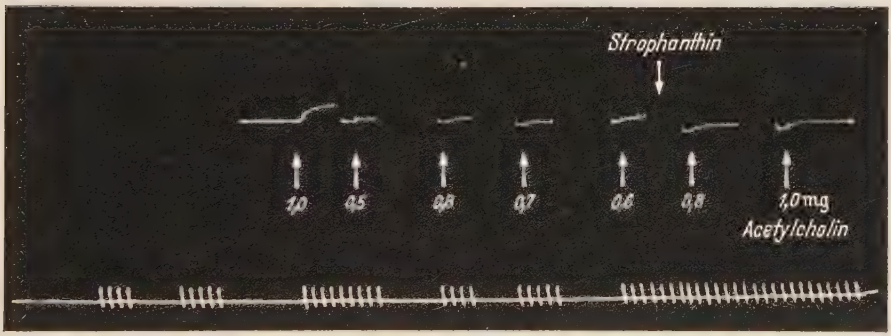

Abb. 4. Versuch über Sensibilisierung des Blutegelrückenmuskels mit Strophanthin. Bei ▾ 20 Min. Strophanthin $1:10^6$. Badevolumen 30 ccm. Zeitmarkierung: 1 Min.

esterase bedingt ist, wurde die Beeinflussung der Spaltungsgeschwindigkeit im Blutserum nach Zusatz von Strophanthin untersucht. Abb. 3 zeigt einen solchen Versuch mit Pferdeserum. 1 ccm Serum wird mit 0,1 ccm (0,05 mg) Strophanthin 15 Minuten bei Zimmertemperatur stehengelassen.

dann werden 20 γ Azetylcholin hinzugefügt und die Spaltung nach 30 Sekunden mit 0,2 ccm einer Eserinlösung 1 : 1000 unterbrochen. In den Kontrollversuchen wurde, um gleiche Verdünnung des Blutserums zu erhalten, an Stelle von Strophanthin 0,1 ccm Ringerlösung hinzugegeben. Wie aus den Kurven zu sehen ist, erfolgt die Spaltung bei beiden Ansätzen gleich rasch. Es ist durch Strophanthin keine Hemmung der Cholinesterase eingetreten.

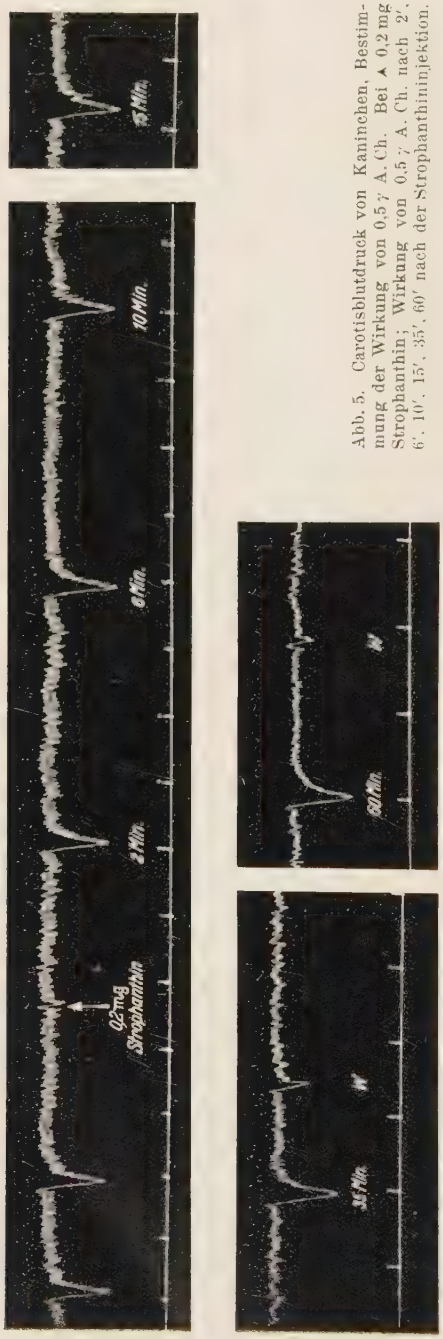

Abb. 5. Carotisblutdruck von Kaninchen, Bestimmung der Wirkung von 0,5 γ A. Ch. Bei ▲ 0,2 mg Strophanthin; Wirkung von 0,5 γ A. Ch. nach 2', 6', 10', 15', 35', 60' nach der Strophanthininjektion.

Weiter wurde untersucht, ob sich, ähnlich wie mit Eserin, die Empfindlichkeit des Blutegels für Azetylcholin mit Strophanthin steigern läßt. Der Muskel wurde in Ringerlösung aufgehängt und nach 3 Stunden, nachdem er vollständig erschlafft ist, die kleinste wirksame Dosis Azetylcholin bestimmt. Wie aus der Kurve (Abb. 4) zu ersehen ist, bewirken 0,8 mg eben noch eine Kontraktion. Dann wird die Badeflüssigkeit durch eine Ringerlösung ersetzt, die einen Gehalt an Strophanthin von $1 : 10^6$ enthält. Nach 20 Minuten wurde die gleiche Menge Azetylcholin geprüft. Die Empfindlichkeit des Muskels änderte sich nicht.

Bei Kaninchen in Urethannarkose wird der Blutdruck registriert und zunächst die Größe der blutdrucksenkenden Wirkung einer kleinen Menge Azetylcholin bestimmt. Nach einmaliger intravenöser Injektion von 0,2 mg Strophanthin wird in bestimmten Zeitabständen wieder die gleiche Menge Azetylcholin injiziert. Wie in Abb. 5 zu sehen ist, tritt keine Änderung weder in der Stärke

noch Dauer der blutdrucksenkenden Wirkung von Azetylcholin nach Strophanthin auf.

b) Chemische Methode.

Die Cholinesterasebestimmung wurde mit der Warburgschen Apparatur nach den Angaben von Ammon und Voss (25) ausgeführt. Durch die bei der Spaltung von Azetylcholin freiwerdende Essigsäure wird aus der bicarbonathaltigen Ringerlösung eine entsprechende Menge CO_2 frei, die manometrisch bestimmt wird. Als fermenthaltiges Substrat wurde defibriniertes Menschenblut in einer Endverdünnung von 0,5% bzw. 1,125% verwendet. Die Endkonzentration des Azetylcholinchlorids war 0,375%. Zur Herstellung der Verdünnungen wurde frisch bereitete Ringerlösung [R_{30} nach Ammon und Voss (25)] von folgender Zusammensetzung verwendet [siehe Navratil (26)]: 100 ccm 0,9%ige NaCl + 2 ccm 1,2%ige KCl + 2 ccm 1,76%ige $CaCl_2$ (krist.) + 30 ccm 1,26%ige $NaHCO_3$. Die Tabelle 5 zeigt die Resultate eines solchen Versuches:

Tabelle 5. Cholinesterasebestimmung.
Die Zahlen bedeuten cmm CO_2. Die Blutkonzentration beträgt 0,5%.

Strophanthinzusatz in mg%	1/2 Stunde	1 Stunde	2 Stunden	3 1/4 Stunden
10	37,1	71,1	120,3	194,4
1	35,3	70,9	125,9	200,2
0,1	33,8	66,8	122,4	197,4
0,01	26,6	62,6	120,7	203,2
Ohne Zusatz	28,6	68,3	124,3	209,0

Auch bei den übrigen Versuchen dieser Art trat, in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Abdon und Nielsen (27), durch Strophanthin keine Hemmung der Cholinesterase auf.

Diskussion der Ergebnisse.

In seiner Monographie über „Gefäßerweiternde Stoffe" teilt Gaddum (18) die cholinergisch wirksamen Pharmaca in drei Gruppen ein:

a) enthält Pharmaca, die in gleicher Weise wie die spezifischen Überträger wirken.
b) Pharmaca, die die Nervenwirkung verstärken.
c) Pharmaca, die dadurch wirken, daß sie den spezifischen Überträger der Nervenwirkung frei machen.

Zu der Gruppe a) gehören Azetylcholin, Muskarin, Pilokarpin und Arekolin. Diese Stoffe bewirken keine Vermehrung des Azetylcholingehaltes. Ihre Wirkung ist derjenigen des Vagusstoffes ähnlich.

Zur Gruppe b) gehören Eserin, Prostigmin und nach neueren Untersuchungen Ergotamin [Loewi und Navratil (28)], Morphin und Apomorphin [Bernheim (29)]. Diese Stoffe bewirken eine Erhöhung des Azetylcholingehaltes nicht auf dem Wege einer vermehrten Neubildung, sondern durch Hemmung der Esterase. Unsere Versuche zeigen in Über-

einstimmung mit den Versuchen von Abdon und Nielsen (27), daß Strophanthin die Wirkung der Cholinesterase nicht beeinflußt.

Nach unseren Untersuchungen muß Strophanthin offenbar in die Gruppe c) eingereiht werden: Das Digitaloid fördert auf irgendeine, noch unbekannte Weise die Bildung von Azetylcholin; das gilt aber nach unseren Versuchen bis jetzt nur für das Froschherz. Am Warmblüterherz ist ein gleicher Effekt nicht nachzuweisen; methodische Mängel können für die letzteren negativen Resultate eine Rolle spielen.

Zusammenfassung.

1. Am isolierten Froschherzen verursacht Strophanthin eine Vermehrung des Azetylcholingehaltes im Herzmuskel. (Esculentenherzen enthalten mehr Azetylcholin als Temporarien.)

2. Der absolute Azetylcholingehalt pro Herz ist weitgehend unabhängig vom Herzgewicht.

3. An Katzenherzen ließ sich eine Vermehrung von Azetylcholin unter Herzglykosidwirkung nicht nachweisen.

4. Katzenherzen haben im Vorhof mehr Azetylcholin als in der Kammer.

5. Durch Strophanthin wird die Cholinesterase nicht gehemmt.

Die Arbeit ist auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Staub ausgeführt.

Literatur.

1) Straub: Heffters Handb. d. exper. Pharm. II, 2, S. 1419 ff. (1924). — 2) Weese: Digitalis. Leipzig, Thieme, 1936. — 3) Lendle: Heffters Handb. d. exper. Pharm., Erg.-Bd. I (1935). — 4) Cushny: Digitalis, London 1925 [zitiert nach Lendle: Heffters Handb. d. exper. Pharm., Erg.-Bd. I (1935)]. — 5) Korth, Marx u. Weinberg: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **185**, 42 (1937). — 6) Heymans u. Heymans: J. Pharmacol. (Am.) **29**, 203 (1926). — 7) Hering: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1930**, S. 192—197. — 8) Heymans, Bouckaert u. Régniers: Arch. internat. Pharmacodynam. **44**, 31 (1932); C. r. Soc. Biol. **110**, 572 (1932). — 9) Staub: Schweiz. med. Wschr. **20**, 447 (1938). — 10) Abdon u. Nielsen: Skand. Arch. Physiol. **78**, 1 (1938). — 11) Gremels: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **169**, 689 (1933); **179**, 360 (1935); **186**, 625 (1937). — 12) Abdon, Hammarskjöld u. Nielsen: Skand. Arch. Physiol. (D.) **78**, 8 (1938). — 13) Brown u. Feldberg: J. Physiol. (Brit.) **86**, 290 (1936). — 14) Führer: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **82**, 81 (1918). — 15) Minz: Ebenda **168**, 292 (1932). — 16) Feldberg u. Krayer: Ebenda **172**, 170 (1933). — 17) Ammon u. Kwiatowski: Pflügers Arch. **234**, 269 (1934). — 18) Gaddum u. Dale: Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe. Leipzig, Thieme, 1936. — 19) Handovsky u. Farber: Arch. internat. Pharmacodynam. **54**, 11 (1937). — 20) Vartiainen: J. Physiol. (Brit.) **82**, 282 (1934). — 21) Burn: Biologische Auswertungsmethoden. Berlin, Jul. Springer, 1937. — 22) Plattner u. Tsudzimura: Pflügers Arch. **236**, 175 (1935). — 23) Engelhart: Ebenda **225**, 721 (1930). — 24) Chang u. Gaddum: J. Physiol. (Brit.) **79**, 255 (1933). — 25) Ammon u. Voß: Pflügers Arch. **235**, 393 (1935). — 26) Navratil: Klin. Wschr. **1**, 64 (1937). — 27) Abdon u. Nielsen: Skand. Arch. Physiol. (D.) **78**, 13 (1938). — 28) Loewi u. Navratil: Pflügers Arch. **214**, 189 (1926). — 29) Bernheim: J. Pharmacol. (Am.) **57**, 427 (1936).

Druck von Friedr. Vieweg & Sohn in Braunschweig
Printed in Germany